



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 57 009 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/44
A 61 K 31/34

⑳1 Aktenzeichen: 198 57 009.0
㉔2 Anmeldetag: 10. 12. 1998
㉔3 Offenlegungstag: 15. 6. 2000

DE 198 57 009 A 1

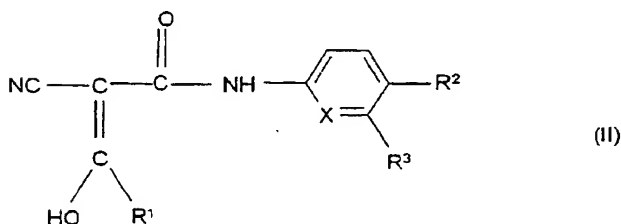
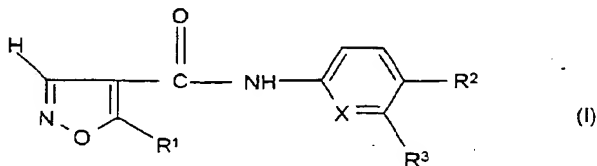
㉔1 Anmelder:
Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

㉔2 Erfinder:
Lindner, Jürgen, Dr., 35041 Marburg, DE; Haase,
Burkhard, Dr., 65719 Hofheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Zubereitung mit verbesserter therapeutischer Breite, enthaltend Nukleotidsyntheseinhibitoren

⑤7 Eine Zubereitung, enthaltend eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation von Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert, oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert und einen Nukleotidsyntheseinhibitor wie Brequinar, Mycophenolatmofetil, (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindung der Formel I oder II



eignet sich zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen, Krebs oder bei Transplantationen.

DE 198 57 009 A 1

Bei dem Einsatz von Nukleotidsyntheseinhibitoren zur Beeinflussung des Immunsystems wurde überraschender Weise gefunden, daß für die erwünschte Wirkung auf das Immunsystem nur kurzzeitige Wirkeffekte dieser Substanzen benötigt werden. Werden Blutspiegel, dieser Substanzen über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten, die zu Wirkeffekten führen, so nehmen zwar die Nebenwirkungen zu, die erwünschte Wirkung auf das Immunsystem wird aber nicht gesteigert. Dadurch, daß die Wirkeffekte auf eine kurze Zeitspanne begrenzt werden, läßt sich die Verträglichkeit einer Therapie verbessern bei Aufrechterhaltung der gewünschten pharmakodynamischen Effekte auf das Immunsystem (= verbesserte therapeutische Breite).

Unter dem Begriff therapeutische Breite wird dabei ein Maß für die Verträglichkeit eines Arzneimittels verstanden und ist im wesentlichen der Abstand zwischen der niedrigsten Dosis, die noch zu den erwünschten therapeutischen Effekten führt und der Dosis, die zu Nebenwirkungen führt. Maßstab für die erzielten Verbesserungen sind beispielsweise die Menge an roten Blutkörperchen, Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Menge an Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, alkalischer Phosphatase (aus Knochenmark) oder Amylase und das Gewicht im Vergleich mit unbehandelten Patienten.

1) mindestens eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert, und
2) mindestens einen Nukleotidsyntheseinhibitor aus der Gruppe Brequinar, Mycophenolatmofetil, (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindung der Formeln I oder II



7

- a) (C₁-C₄)-Alkyl,
 b) (C₃-C₅)-Cycloalkyl,
 c) (C₂-C₆)-Alkenyl oder
 d) (C₂-C₆)-Alkynyl, steht,
 R² für 5
- a) -CF₃,
 b) -O-CF₃,
 c) -S-CF₃,
 d) -OH,
 e) -NO₂, 10
 f) Halogen,
 g) Benzyl,
 h) Phenyl,
 i) -O-Phenyl,
 k) -CN oder 15
 l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit
 1) (C₁-C₄)-Alkyl,
 2) Halogen,
 3) -O-CF₃ oder
 4) -O-CF₃, steht, 20
- R³ für
 a) (C₁-C₄)-Alkyl,
 b) Halogen, oder
 c) ein Wasserstoffatom steht, und
 X für 25
 a) eine -CH-Gruppe oder
 b) ein Stickstoffatom, steht.

Es kann auch eine Mischung der Nukleotidsyntheseinhibitoren und Verbindung der Formel I und II oder Salze der Verbindung der Formel II und eine Mischung der Verbindungen, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindern, eingesetzt werden. 30

Unter dem Begriff "Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert" werden beispielsweise stark basische Anionenaustauscher wie Colestipol und Colestyramin oder Aktivkohle verstanden. Unter dem Begriff "Verbindung die zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisieren" werden Verbindungen verstanden wie Uridin, Purin, Purinnukleotide oder Pyrimidinnukleotide. 35

Bevorzugt ist der Einsatz einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein Salz der Verbindung der Formel II, wobei

- R¹ für
 a) Methyl,
 b) Cyclopropyl oder 40
 c) (C₃-C₅)-Alkynyl steht,
 R² für -CF₃ oder -CN steht,
 R³ für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht, und
 X für eine -CH- Gruppe steht,

in Kombination mit mindestens einer Verbindung aus der Gruppe Colestipol, Colestyramin und Aktivkohle. 45

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxycrotonsäureamid, 2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-hept-2-en-6-incarbonsäureamid in Kombination mit Colestyramin.

Die Herstellung der Verbindung der Formel I oder II erfolgt nach bekannten Verfahren wie sie in EP 484 223; EP 529 500; US 4 061 767; EP 538 783 oder EP 551 230 beschrieben werden. Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen. 50

Unter dem Begriff Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl werden Reste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt sein kann. Ferner können die Alkenyl- oder Alkynyl-Reste auch mehrere Doppelbindungen beziehungsweise mehrere Dreifachbindungen enthalten. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 5-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl. Salze der Verbindung der Formel II sind beispielsweise Natrium- oder Lysinumsalze, die sich wie in der Europäischen Patentanmeldung Nr. EP 0769296 beschrieben herstellen lassen. 55

Die erfindungsgemäße Zubereitung eignet sich beispielsweise zur Behandlung von

- immunologischer Erkrankungen 60
- inflammatorischen und zytotoxischen Prozessen im Zusammenhang mit gentherapeutischen Eingriffen
- Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs
- Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematoses oder multipler Sklerose
- Rheumaerkrankungen 65
- Transplantationen oder Graft-versus-Host-Reaktionen oder Host-versus-Graft-Reaktionen
- Erkrankungen, die durch stark proliferierende Zellen verursacht werden Psoriasis oder atypischer Dermatitis
- Allergie, Asthma, Urticaria, Rhinitis oder Uveitis

- Typ II-Diabetes
- zystischer Fibrose, Kolitis, Leberfibrose oder Sepsis
- Chronisch entzündliche Erkrankungen wie Arteriosklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa.

5 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Nukleotidsyntheseinhibitoren und eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert, oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisieren, mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

10 Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch Kompositionen oder Kombinationspackungen umfassen, in denen die Bestandteile nebeneinander gestellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und denselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden können. Bevorzugt ist die zeitlich abgestufte Applikation von der Verbindung der Formel I und/oder II vor der Applikation der Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert. Hierzu wird beispielsweise zuerst N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid (im folgenden als Verbindung 1 bezeichnet) appliziert. Colestyramin, das die enterohepatische Zirkulation der Verbindung 1 im wesentlichen verhindert, wird zeitlich versetzt, also z. B. 2 Stunden oder 4 Stunden nach der Gabe der Verbindung 1, appliziert. Durch diese zeitlich versetzte Gabe der Verbindung 1 und Colestyramin wird die Verbindung 1 zunächst ungehindert aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Nach der Gabe von Colestyramin, welches systemisch nicht resorbiert wird, wird die über die Galle ausgeschiedene Verbindung 1 an Colestyramin gebunden und kann daher nicht wieder reabsorbiert werden; dadurch wird eine Unterbrechung der enterohepatischen Zirkulation bewirkt. Durch diese Maßnahme wird die Wirkdauer und die Blutspiegel der Verbindung 1 drastisch reduziert. Trotz dieser drastisch reduzierten Blutspiegel wird die Wirksamkeit im pathologischen Tiermodell, wie der Adjuvans Arthritis bei einer niedrigen, gerade noch wirksamen Dosierungen von etwa 2,5 mg/kg/Tag an der Verbindung 1 durch die Gabe von Colestyramin nicht vermindert. Werden im gleichen Tiermodell hohe Dosierungen von 25 mg/kg/Tag der Verbindung 1 eingesetzt, welche bereits zu verschiedenen Nebenwirkungen führen, so beobachtet man durch Gabe von Colestyramin eine deutliche Verminderung der Nebenwirkungen unter Beibehaltung der erwünschten Wirkungen auf das Immunsystem.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann als Dosiereinheit in Form von Arzneiformen wie Kapseln (einschließlich Mikroapseln, die im allgemeinen keine pharmazeutischen Träger enthalten), Tabletten einschließlich Dragees und Pillen, oder Zäpfchen vorliegen, wobei bei Verwendung von Kapseln das Kapselmaterial die Funktion des Trägers wahrnehmen und der Inhalt z. B. als Pulver, Gel, Lösung, Emulsion oder Dispersion vorliegen kann. Besonders vorteilhaft und einfach ist es jedoch, orale oder perorale Formulierungen mit den beiden Wirkstoffkomponenten 1) (z. B. Colestyramin) und 2) (Verbindung der Formel I und/oder II) herzustellen, die die berechneten Mengen der Wirkstoffe zusammen mit jedem gewünschten pharmazeutischen Träger enthalten. Auch eine entsprechende Formulierung (Zäpfchen) für die rektale Therapie kann angewandt werden. Ebenso ist die transdermale Applikation in Form von Salben oder Cremes, parenterale (intraperitoneale, subkutane, intramuskuläre) Injektion oder orale Applikation von Lösungen, die die erfindungsgemäßen Kombinationen enthalten, möglich. Salben, Pasten, Cremes und Puder können neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Talkum, Zinkoxid, Milchsucker, Bentite, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Die Tabletten, Pillen oder Granulatkörper können nach Verfahren wie Preß-, Tauch- oder Wirbelbettverfahren oder Kesseldragerung hergestellt werden und enthalten Trägermittel und andere übliche Hilfsstoffe wie Gelatine, Agarose, Stärke (z. B. Kartoffel-, Mais- oder Weizenstärke), Cellulose wie Ethylcellulose, Siliziumdioxid, Magnesiumcarbonat, verschiedene Zucker wie Milchsucker und/oder Calciumphosphate. Die Dragerlösung besteht gewöhnlich aus Zucker und/oder Stärkesirup und enthält meistens noch Gelatine, synthetische Celluloseester, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Pigmente, oberflächenaktive Substanzen, Weichmacher und ähnliche Zusätze entsprechend dem Stand der Technik. Zur Herstellung der Zubereitungsformen kann jedes übliche Fließregulierungs-, Schmier- oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Trennmittel verwendet werden. Bevorzugt haben die Zubereitungen die Form von Mantel-/Kern-Tabletten oder Mehrschichttabletten, wobei sich die Wirkkomponente 2 im Mantel bzw. im Kern bzw. in einer Schicht befindet, während sich die Wirkkomponente 1 im Kern, im Mantel oder in einer anderen Schicht befindet. Die Wirkstoffkomponenten können auch in retardierter Form vorliegen oder an Retardierungsmaterial adsorbiert bzw. im Retardierungsmaterial (z. B. Cellulose- oder Polystyrolharzbasis, z. B. Hydroxyethylcellulose) eingeschlossen sein. Eine verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe kann auch erreicht werden, indem die betreffende Schicht bzw. das Kompartiment mit üblichen magensaftunlöslichen Überzügen versehen wird. Bevorzugt ist eine verzögerte Freisetzung der Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert. Die anzuwendende Dosierung ist selbstverständlich abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem zu behandelnden Lebewesen (d. h. Mensch oder Tier), Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, dem Schweregrad der Symptome, der zu behandelnden Erkrankung, eventuellen Begleiterkrankungen, (falls vorliegenden) der Art der begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln, oder Häufigkeit der Behandlung. Die Dosierungen werden im allgemeinen mehrfach pro Tag und vorzugsweise einmal bis dreimal pro Tag verabreicht. Die verwendeten Mengen an Einzelwirkstoff orientieren sich hierbei an der empfohlenen Tagesdosis des jeweiligen Einzelwirkstoffs und sollen im allgemeinen im Kombinationspräparat von 10% bis 300% der empfohlenen Tagesdosis liegen, bevorzugt von 50% bis 150%, insbesondere bei 80%. Die geeignete Therapie mit den erfindungsgemäßen Kombinationen besteht somit z. B. in der Verabreichung von einer, zwei oder 3 Einzeldosierungen der Zubereitung bestehend aus N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid) oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid in einer Menge von 2 mg bis 250 mg, bevorzugt 5 mg bis 150 mg, insbesondere 10 mg bis 50 mg, insbesondere bevorzugt 10 mg bis 20 mg und Colestyramin in einer Menge von 250 mg bis 6000 mg, insbesondere von 1500 mg bis 3000 mg. Ferner können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch zusammen mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise Antiuricopathika, Analgetika, steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika, Thrombocytenaggregationshem-

mern, Cytokinen, Cytokinagonisten, Cytokinantagonisten oder immunsuppressiven Verbindungen wie Cyclosporin A, FK 506 oder Rapamycin eingesetzt werden.

Beispiel 1

Adjuvans induzierte Arthritis, Modifikation nach Perper (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 137, 506 (1971))

Als Versuchstiere dienten männliche Ratten eines Lewis-Stammes (Møllegaard, Dänemark) mit einem Körpergewicht von 160 bis 210 g. Die Tiere erhielten am 1. Tag eine subkutane Injektion in die Schwanzwurzel mit kompletten Freund'schen Adjuvans, enthaltend eine Mycobacterium butyricum Suspension in schwerem Paraffin Öl (Difco; 6 mg/kg in Paraffin Öl; Merck). Die Verbindungen N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid und Colestyramin wurden in Carboxymethylcellulose (1% in Wasser) suspendiert und oral verabreicht. Die Verbindungen wurden einmal täglich vom 1. bis zum 17. Versuchstag appliziert; dann erfolgte die Bestimmung des Pfotenvolumens und Arthritis-Index am 18. Tag.

Die Schwere der Erkrankung wurde durch Messung des Pfotenvolumens beider Hinterpfoten bestimmt. Die Messung erfolgte durch die Wasserverdrängungsmethode mit einem Plethysmometer 2060 (Rheina-Labortechnik, Hofheim, Deutschland). Ferner erfolgte die Bestimmung des Arthritis Index am 18. Tag nach der Injektion.

Bestimmung des Arthritis Index:

1. Ohren
0,5 Punkte für jedes Ohr an dem eine Rötung auftritt und Knoten gebildet werden
2. Nase
1 Punkt für Bindegewebsschwellung
3. Schwanz
1 Punkt für das Auftauchen von Knoten
4. Vorderpfoten
0,5 Punkte für jede Pfote an der wenigstens eine Entzündung an einem Gelenk auftritt
5. Hinterpfoten
1 Punkt für leichte Entzündung (Schwellung)
2 Punkte für eine mittelstarke Entzündung
3 Punkte für eine massive Entzündungsreaktion.

Tiere einer Kontrollgruppe "Arthritis Kontrolle" erhielten am 1. Tag eine subkutane Injektion in die Schwanzwurzel mit kompletten Freund'schen Adjuvans und erhielten aber nur das Lösungsmittel (1% Carboxymethylcellulose in Wasser). Pro Dosierung und in der Kontrollgruppe wurden jeweils 6 Tiere verwendet. Als weitere Kontrollgruppe "gesunde Kontrolle" wurden unbehandelte Tiere eingesetzt. Als Wirkungskriterium diente die Herabsetzung der Pfotenvolumenzunahme und die Abnahme des Arthritis Index gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe und das Gewicht der Tiere jeweils in Prozent und bezogen auf die Arthritis Kontrolle. In der folgenden Tabelle wird N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxycrotonsäureamid als Verbindung 1 bezeichnet. Colestyramin wurde 4 Stunden später als Verbindung 1 appliziert. Tabelle 1 zeigt die erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle 1

	Wirksubstanz (mg/kg Lebendgewicht)	Pfortenvolumen (%)	Arthritis Index (%)	Gewicht (%)
gesunde Kontrolle				30
Arthritis Kontrolle				18
Colestyramin	1000	35	44	8
Verbindung 1	2,5	-63	-77	20
Verbindung 1 + Colestyramin	2,5 + 1000	-70	-92	20
Verbindung 1	7,5	-83	-92	18
Verbindung 1 + Colestyramin	7,5 + 1000	-73	-95	27
Verbindung 1	25	-92	-100	-2
Verbindung 1 + Colestyramin	25 + 1000	-72	-100	3

die in der Tabelle gezeigten Werte mit "-" Zeichen geben Abnahme an; alle anderen Werte geben Zunahme im Vergleich zum Anfang des Versuchs an

Die mit der erfindungsgemäßen Zubereitung behandelten Tiere zeigten eine Gewichtszunahme, die bei den Mengen 2,5 und 7,5 der Verbindung 1 der gesunden Kontrolle sehr nahe kam und signifikant besser als mit der Verbindung 1 alleine war, während die Wirksamkeit der Verbindung 1 vollständig erhalten blieb.

Beispiel 2

Die Versuchsbedingungen sind analog zu Beispiel 1. Es wurden die Wirkungen der Verbindung 1 und Colestyramin auf die Menge an roten Blutkörperchen (RBC), Hämoglobingehalt (HGB), Hämatokrit (HCT), Menge an Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) bestimmt. Colestyramin wurde 4 Stunden später als Verbindung 1 appliziert. Tabelle 2 zeigt die erzielten Ergebnisse.

Tabelle 2

	Wirksubstanz (mg/kg Lebend- gewicht)	Pfoten- volumen (%)	Arthritis Index (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	RBC (*10 ⁶ / mm ³)	HGB (g/dl)	HCT (%)	An- zahl der Tiere
gesunde Kontrolle				50,4	23,6	7,4	13,1	38,9	4
Arthritis Kontrolle				50,8	20,3	7,3	13,0	38,0	6
Colestyramin	1000	10	22	43,5	25,2	7,6	10,2	31,4	6
Verbindung 1	25	-92	-100	85,3	25,1	3,8	6,1	18,7	6
Verbindung 1 + Colestyramin	25 + 1000	-72	-100	52,5	21,5	6,08	10,2	31,4	5

die in der Tabelle gezeigten Werte mit "-" Zeichen geben Abnahme an; alle anderen Werte geben Zunahme im Vergleich zum Anfang des Versuchs an

Die mit der erfindungsgemäßen Zubereitung behandelten Tiere zeigten eine Normalisierung der Menge an roten Blutkörperchen (RBC), Hämoglobingehalt (HGB), Hämatokrit (HCT), Menge an Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), die der gesunden Kontrolle sehr nahe kam und signifikant besser als mit der Verbindung 1 alleine war, während die Wirksamkeit der Verbindung 1 vollständig erhalten blieb.

Beispiel 3

Die Versuchsbedingungen sind analog zu Beispiel 1. Es wurde die Wirkungen der Verbindung 1 und Colestyramin auf die Menge an alkalischer Phosphatase (AP) und Amylase bestimmt. Colestyramin wurde 4 Stunden später als Verbindung 1 appliziert. Tabelle 2 zeigt die erzielten Ergebnisse.

Tabelle 3

	Wirksubstanz (mg/kg Lebend- gewicht)	Pfoten- volumen (%)	Arthritis Index (%)	AP (U/l)	Amylase (U/l)	Anzahl der getesteten Tiere
gesunde Kontrolle				312,6	3058,3	6
Arthritis Kontrolle				231,5	2251,6	6
Colestyramin	1000	-60	-46	271,8	2756,6	6
Verbindung 1	25	-110	-100	114,8	1306,5	6
Verbindung 1 + Colestyramin	25 + 1000	-86	-94	206,6	2783,3	3

die in der Tabelle gezeigten Werte mit "-" Zeichen geben Abnahme an; alle anderen Werte geben Zunahme im Vergleich zum Anfang des Versuchs an

Die mit der erfindungsgemäßen Zubereitung behandelten Tiere zeigten eine Normalisierung der Menge an Alkalischer Phosphatase und, die der gesunden Kontrolle sehr nahe kam und signifikant besser als mit der Verbindung 1 alleine war, während die Wirksamkeit der Verbindung 1 vollständig erhalten blieb.

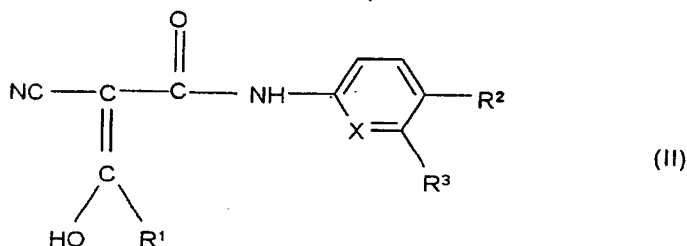
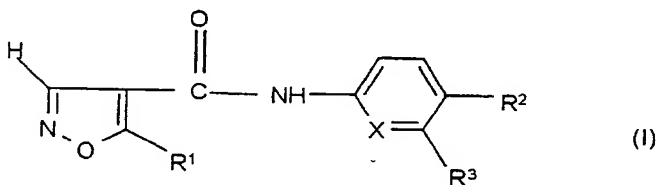
Beispiel 4

Eine erfindungsgemäße Zubereitung besteht aus einer kleinen Hartgelatine kapsel die 400 mg Colestyramin enthält und einer größeren Hartgelatine kapsel die 20 mg N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid enthält. Die kleinere Hartgelatine kapsel wird vollständig von der größeren Kapsel umfaßt. Als Füllmaterial zwischen den beiden Kapseln wird Glucose eingesetzt.

Patentansprüche

1. Zubereitung, enthaltend

- 1) mindestens eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert, und
- 2) mindestens einen Nukleotidsyntheseinhibitor aus der Gruppe Brequinar, Mycophenolatmofetil, (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindung der Formeln I oder II



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel II, wobei

R¹ für

- a) (C₁-C₄)-Alkyl,
- b) (C₃-C₅)-Cycloalkyl,
- c) (C₂-C₆)-Alkenyl oder
- d) (C₂-C₆)-Alkynyl, steht,

R² für

- a) -CF₃,
- b) -O-CF₃,
- c) -S-CF₃,
- d) -OH,
- e) -NO₂,

f) Halogen,

g) Benzyl,

h) Phenyl,

i) -O-Phenyl,

k) -CN oder

l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit

- 1) (C₁-C₄)-Alkyl,
- 2) Halogen,
- 3) -O-CF₃ oder
- 4) -O-CH₃, steht,

R³ für

a) (C₁-C₄)-Alkyl,

b) Halogen, oder

c) ein Wasserstoffatom steht, und

X für

a) eine -CH-Gruppe oder

c) ein Stickstoffatom, steht.

2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, wobei man eine Verbindung der Formel I und/oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein Salz der Verbindung der Formel II einsetzt, wobei

R¹ für

- a) Methyl,

- b) Cyclopropyl oder
 c) (C₃-C₅)-Alkynyl steht,
 R² für -CF₃ oder -CN steht,
 R³ für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht, und
 X für eine -CH- Gruppe steht.
3. Zubereitung gemäß der Ansprüche 1 oder 2, wobei man N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid als eine Verbindung der Formel I oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid, 2-Cyan-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-hept-2-en-6-icarbonsäureamid als Verbindung der Formel II einsetzt.
4. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert, eine Verbindung aus der Gruppe Colestipol, Colestyramin und Aktivkohle eingesetzt wird.
5. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindung die zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert eine Verbindung aus der Gruppe Uridin, Purin, Purinnukleotide oder Pyrimidinnukleotide eingesetzt wird.
6. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzliche Wirkstoffe aus der Gruppe Antiuricopathika, Analgetika, steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika, Cytokinen, Cytokinagonisten, Thrombocytenaggregationshemmern, Cytokinantagonisten oder immunsuppressiven Verbindungen wie Cyclosporin A, FK 506 oder Rapamycin enthaltend sind.
7. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Kompositionen oder Kombinationspackungen besteht, in denen die Bestandteile nebeneinander gestellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und denselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden.
8. Zubereitung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikation der Verbindung der Formel I und/oder II zeitlich vor der Applikation der Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert, durchgeführt wird.
9. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von immunologischer Erkrankungen, inflammatorischen und zytotoxischen Prozessen im Zusammenhang mit gentherapeutischen Eingriffen, Krebskrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs, Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematoses oder multipler Sklerose, Rheumaerkrankungen, Transplantationen oder Graft-versus-Host-Reaktionen oder Host-versus-Graft-Reaktionen, Erkrankungen, die durch stark proliferierende Zellen verursacht werden, Psoriasis oder atypischer Dermatitis, Allergie, Asthma, Urticaria, Rhinitis oder Uveitis, Typ II-Diabetes, zystischer Fibrose, Kolitis, Leberfibrose oder Sepsis, Chronisch entzündliche Erkrankungen wie Arteriosklerose, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.
10. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens einen Nukleotidsyntheseinhibitor aus der Gruppe Brequinar, Mycophenolatmofetil, (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindung der Formeln I oder II und eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert, oder eine Verbindung die zeitlich versetzt die Wirkung mindestens eines der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

- Leerseite -